

УДК 573.953+547.917+547.593.261

ХИМИЯ МИОИНОЗИТА

В. И. Швец

Обзор посвящен обсуждению современного состояния химии одного из представителей природных циклитов — миоинозита. Приводятся данные по его стереохимии, физическим и химическим свойствам, реакционной способности гидроксильных групп, обсуждены основные методы и приемы синтеза различных производных миоинозита без затрагивания циклитной структуры. Особое внимание уделено фосфорным эфирам миоинозита, структурным элементам важнейшего класса природных фосфолипидов — инозит-фосфатидов. Рассмотрены специфические свойства фосфорных эфиров миоинозита, проблемы их устойчивости и синтетического построения.

Библиография — 169 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1074
II. Стереохимия производных миоинозита и их реакционная способность . . .	1075
III. Кетальные производные миоинозита и реакции на основе 1 (3), 2-О-циклогексилден- <i>sn</i> -миоинозита	1077
IV. Пентазамещенные миоинозиты	1080
V. Фосфорные эфиры миоинозита	1088

I. ВВЕДЕНИЕ

Миоинозит (МИ) — наиболее распространенный представитель циклитов (инозитов, гексаоксициклогексанов). Известны девять стереоизомерных инозитов: нео-, цис-, сцилло-, мио(мезо)-, (+)- и (—)-, эпи-, муко- и аллоинозит¹. Все формы инозитов за исключением (+)- и (—)-инозитов — мезоформы, но многие их производные благодаря молекулярной асимметрии могут обладать оптической активностью. Известны природные оптически активные производные МИ: (—)- и (+)-борнезиты (1- и 3-О-метил-*sn*-МИ)*, (+)-ононит (4-О-метил-*sn*-МИ), (—)-лиридендрит (1,5-ди-О-метил-*sn*-МИ), галактин (3-О- α -D-галактопиранозил-*sn*-МИ), фосфоинозитиды (ФИ) и ряд других соединений, выделенных из бактериальных, растительных и животных источников¹. МИ широко распространен в растительном мире в виде кальциевых солей гексафосфорного эфира (фитина)¹.

Инозиты, в частности МИ, являются подходящими модельными соединениями для изучения стереохимии и конформационных эффектов. Другим стимулом к развитию химии МИ следует считать тот факт, что МИ и его производные, такие как инозамины, входят в состав природных соединений — фосфолипидов, антибиотиков и ряда других.

Наш интерес к химии МИ обусловлен тем, что мы длительное время занимаемся вопросами синтеза ФИ и фосфорных производных МИ, что выдвигает проблему доступности определенно замещенных производных МИ. Каждый класс ФИ — моно(МФИ)-, ди(ДФИ)- и трифосфоинозитиды (ТФИ) — требует своих путей синтеза. Особенно трудоемки процессы

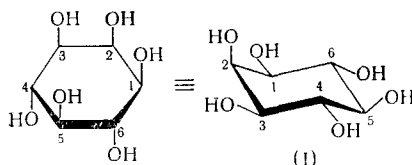
* В обзоре для рацемических и оптически активных асимметрично замещенных производных МИ использована стереоспецифическая номенклатура²⁻⁴.

создания ТФИ, реальных путей получения которых пока нет в отличие от МФИ и ДФИ, синтез которых имеет определенные подходы.

Отдельные вопросы химии и биохимии МИ его производных нашли отражение в ряде обзоров и книг^{1, 5-14}. В настоящий обзор не вошли работы по созданию циклитной структуры МИ, поскольку этот вопрос представляет самостоятельный интерес. Примерами таких работ являются синтезы производных МИ и других циклитов с использованием внутримолекулярной альдольной реакции различных соединений *D*-глюкозы¹⁵⁻²¹, на основе диенового синтеза²², путем гидроксирования кондуритов²³ и другие. Отдельную область представляют исследования по превращению производных МИ в инозамины²⁴.

II. СТЕРЕОХИМИЯ ПРОИЗВОДНЫХ МИОИНОЗИТА И ИХ РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

МИ (I) имеет шесть гидроксильных групп, пять из которых экваториальные, а одна во втором положении — аксиальная¹:



На основании конформационного анализа легко предсказать наиболее устойчивую конформацию МИ: таковой является форма кресла (I), обладающая меньшим числом аксиальных гидроксильных групп²⁵.

Конформация кресла согласуется с такими реакциями МИ и его производных, как дегидрирование, образование боратных комплексов, ацилирование²⁵. Физические данные также подтверждают эту конформацию: исследованные производные МИ обнаруживали в ИК-спектрах полосу поглощения при $873 \pm 11 \text{ см}^{-1}$, обусловленную колебаниями экваториальных C—H-связей²⁶. Спектры ЯМР МИ и его ацетатов²⁷ также интерпретировались исходя из конформации кресла и находились в полном соответствии со спектрами ЯМР соответствующих гексахлорциклогексанов²⁸*. Предложенная конформация подтверждена также данными рентгеноструктурного анализа³⁵ и электронной микроскопии³⁶⁻³⁸.

МИ является термодинамически наиболее стабильной формой среди других циклитов, о чем говорит сравнение значений их относительных свободных энергий (ккал/моль). Для различных циклитов (при 25°) эти рассчитанные значения следующие: мио-3,0; сцилло-3,2; (\pm)-3,55, (+)-4; нео-4,3; эпи-4,9; алло-5,05; муко-5,1; цис-8,05³⁹, причем эти значения хорошо согласуются с данными, определенными из констант равновесия, катализируемой кислотой эпимеризации изомерных инозитов⁴⁰. Возможность взаимопревращений МИ в другие стереоизомеры всегда должна учитываться при синтезе различных производных МИ. Подробно эти вопросы изложены в обзорах^{1, 14}. Примером частичного перехода МИ в сциллоинозит является восстановление 2-миоинозоxy, получаемой при окислении аксиальной гидроксильной группы МИ¹. В работе⁴¹ описана почти полная изомеризация гексаацетата МИ в гексаацетат мукоинозита

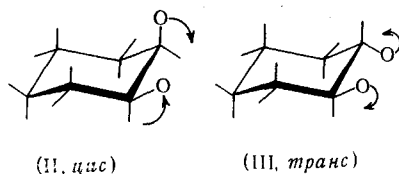
* В последнее время появился ряд работ по применению спектроскопии ЯМР для структурного анализа МИ и его производных^{21, 24, 29-34}.

при обработке жидким фтористым водородом, что обусловлено, по-видимому, повышенной стабильностью промежуточных ацетилоксониевых производных мукоформы.

Реакционная способность гидроксильных групп МИ сильно зависит от стереохимии молекулы. Пространственные затруднения влияют на реакционную способность гидроксильных групп МИ, и в этой связи следует отметить различие в химическом поведении заместителей, расположенных в экваториальных и аксиальном положениях, хотя и экваториальные гидроксильные группы в МИ не эквивалентны.

Но если различия аксиальной и экваториальных групп в МИ⁴² хорошо объясняются конформационным анализом и подтверждены многочисленными работами, то неэквивалентность экваториальных гидроксильных групп не является столь обычной и каждый факт требует отдельного рассмотрения. Попытки такого подхода будут сделаны при изложении фактического материала химии МИ. Многие синтетические приемы в химии МИ и, в частности ФИ, построены на использовании указанных закономерностей. Разная реакционная способность гидроксильных групп МИ проявляется также в зависимости от того, находятся они в *цис*- или *транс*-положениях. В неискаженной форме кресла расстояние между вицинальными экваториальными группами такое же, как и между аксиальной и экваториальной *цис*-оксигруппами. Поэтому можно было бы ожидать, что реакция образования циклических кеталей с *цис*- или *транс*-гидроксильными группами должна протекать с одинаковой легкостью. Однако следует принимать во внимание, что циклизация включает создание нового кольца, содержащего пять копланарных атомов, результатом чего является искривление молекулы таким образом, что два вицинальных заместителя становятся квазикопланарными. Во всех реакциях, требующих приблизительно копланарного переходного состояния и не сопровождающихся перемещением заместителей, *цис*(*e*, *a*)-соединения реагируют быстрее, чем *транс*(*e*, *e*)-соединения⁴³.

Обнаружено различное отношение кресловидной конформации цикла к двум различным типам искривлений, вызываемых приведением *цис*(*e*, *a*)- или *транс*(*e*, *e*)-заместителей в состояние, близкое к копланарному³⁸. Искривление, вызываемое приведением соседних экваториального и аксиального заместителей в одну плоскость (II), сопровождается выравниванием цикла и увеличением эндоциклических валентных углов. Характер такого искажения напоминает начинающееся конформационное обращение и не требует большой затраты энергии.

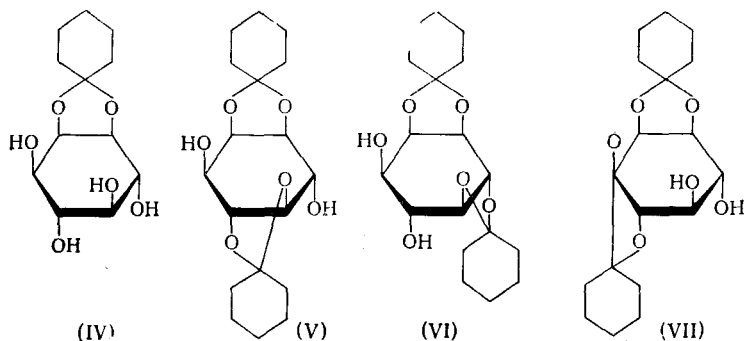


Вовлечение *транс*-гидроксильных групп в образование нового цикла лучше объясняется исходя из искаженной конформации. Так, исследование водородных связей показало⁴⁴⁻⁴⁶, что стремление привести в одну плоскость две экваториальные связи (III) влечет за собой сокращение расстояний между атомами, искривляя тем самым креслообразную форму, и поэтому требует большого количества энергии⁴⁷. В результате этого сначала происходит циклизация по *цис*-ОН-группам (*a*, *e*), а затем по *транс*-ОН-группам (*e*, *e*), причем взаимодействие с *транс*-гидроксильными группами идет в более напряженных условиях⁴⁸. Эти наблюдения подтверждены на примере образования циклических кеталей МИ.

III. КЕТАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ МИОИНОЗИТА И РЕАКЦИИ НА ОСНОВЕ 1(3), 2-О-ЦИКЛОГЕКСИЛИДЕН-*sn*-МИ

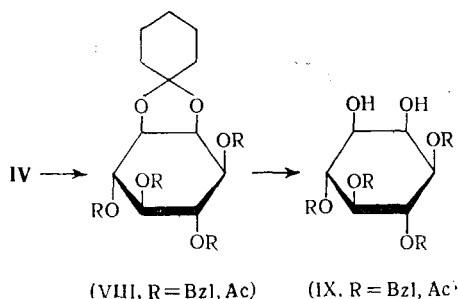
Работы по изучению циклических кеталей МИ, кроме решения задач стереохимического характера, представляют интерес для синтетической химии. Кетальные группировки оказались удобными защитными группами в химии МИ. Для защиты вицинальных гидроксильных групп сначала применяли изопропилиденовую группировку^{43, 49-55}. МИ взаимодействует с ацетоном в присутствии хлористого цинка, а с 2,2-диэтоксипропаном или 2,2-диметоксипропаном в диметилсульфоксиде (ДМСО) в присутствии *p*-толуолсульфокислоты с образованием изопропилиденовых производных. В первую очередь происходит образование *цис*-кеталей^{43, 51}, поскольку они больше отвечают условиям копланарности. Проведение реакции образования кеталей с кетоном требует удаления воды из реакционной среды. Ацетон затрудняет азеотропную отгонку воды, неустойчив к дегидратирующим агентам и вызывает побочные реакции⁴⁸.

В дальнейшем для сахаров и полиолов были рекомендованы циклогексиденовые производные, так как они получают проще соответствующих ацетонидов и к тому же в кристаллическом состоянии⁵⁶. МИ растворяют в кипящей смеси циклогексанона и бензола, содержащей каталитические количества *p*-толуолсульфокислоты; воду отделяют азеотропной отгонкой. В результате реакции образуются 1(3), 2-О-циклогексиден-*sn*-МИ(IV), 1(3), 2:4(6), 5-(V), 1(3), 2:5,6(4) (VI), 1(3), 2:3(1), 4(6)-ди-О-циклогексиден-*sn*-МИ (VII)^{48, 57}, причем в первую очередь происходило образование циклогексиденовых производных по *цис*-ОН-группе (*a, e*), а затем по *транс*-ОН-группам (*e, e*)⁴⁸. Энжиал⁴⁸ показал, что в реакции образуется и трикеталь МИ, но это вещество не было выделено.



Циклогексиденовые производные МИ являются исходными соединениями для получения ФИ; ДФИ приготовили на основе дикетала (V)⁵⁸⁻⁶⁰. Известны несколько синтезов МФИ⁶¹⁻⁶⁵, осуществленные с использованием 1(3), 4(6), 5,6(4)-тетра-О замещенных производных МИ, синтезированных из монокетала (IV). Такими соединениями являются 1(3), 4(6), 5,6(4)-тетра-О-бензил- и -ацетил-*sn*-Ми (IX, R=Bzl, Ac), полученные бензилированием или ацетилизацией 1(3), 2-О-циклогексиден-*sn*-Ми (IV) с последующим кислотным гидролизом кетальной защиты (схема 1)^{48, 66}.

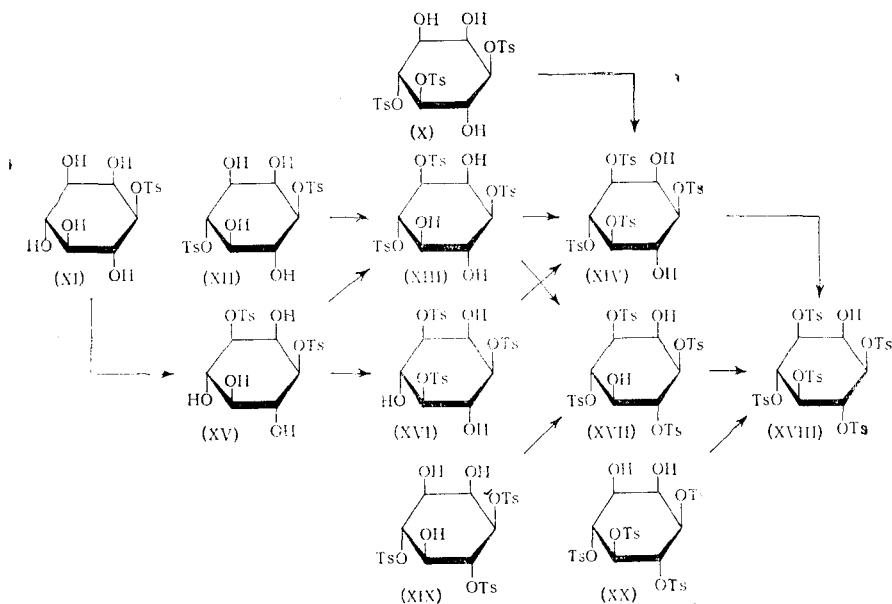
СХЕМА 1



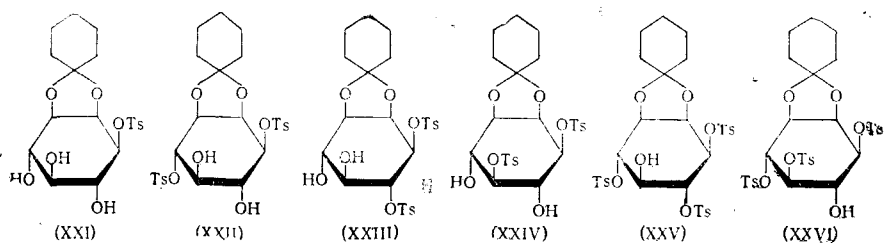
Другие группировки (тозилъная, метильная, аллильная и прочие) менее применимы для этих целей, главным образом, из-за трудности удаления. Ацетилирование и бензилирование кетала (IV) проходит полностью и это не дает возможности уловить различия в реакционной способности гидроксильных групп соединения (IV), а такие заключения могут оказаться полезными при синтезе поли-ФИ.

В этом плане интересны результаты тозилрования различных производных МИ. Взаимодействие моно-, ди-, три- и тетратозилатов (X—XVII, XIX, XX) с *p*-толуолсульфохлоридом в пиридине описывается схемой 2²⁹. Степень тозилрования определяется количеством реагента. Для получения политозильных производных МИ требуется большой избыток *p*-толуолсульфохлорида. Весовой анализ полученных тозилатов в различных реакциях приводит к следующему ряду сравнительной реакционной способности гидроксильных групп в данном случае: 1(3)-ОН > 4(6)-ОН > 5-ОН > 2-ОН.

СХЕМА 2



Аналогичные результаты получены и в случае подобных реакций с монокеталем (IV)³⁰; при этом синтезирован ряд тозилых производных (XXI—XXVI), которые после удаления циклогексилиденовой защиты³¹ были использованы для приготовления политозилатов МИ²⁹. Подобная реакционная способность гидроксильных групп монокетала (IV) наблюдалась и при бензоилировании³³.



Производные (X, XII, XIII, XXII, XXVI) заслуживают внимания как исходные вещества для синтеза ДФИ и ТФИ. Однако низкие выходы тозилатов МИ, трудности при их выделении, а также возможность различных превращений при работе с тозилыми группами^{66, 67} ограничивают использование тозилрования при синтезе поли-ФИ.

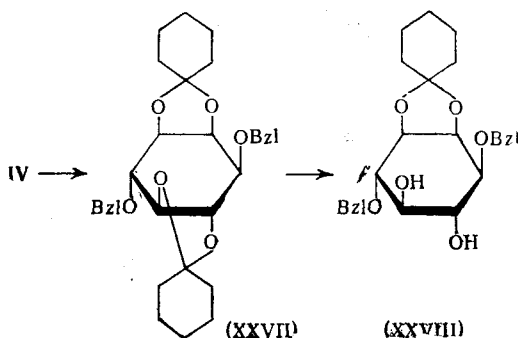
Некоторые выводы о взаимной реакционной способности экваториальных гидроксильных групп были получены при исследовании реакций замещения (S_N1 , S_N2) дикеталей (V, VI) и их производных. Так, бензилирование^{63, 68, 69}, бензоилирование⁷⁰ и фосфорилирование⁷¹ (S_N2) дикетала (V) говорит о большей реакционной способности гидроксильной группы при $C_{3(1)}$ по сравнению с 6(4)-ОН-группой, несмотря на невыгодные конформационные факторы: рядом с 3(1)-ОН-группой находятся *цис*- и *транс*-кетальная группы, а рядом с 6(4)-ОН-*транс*-группы. Факт избирательности обусловлен большей нуклеофильностью ОН-группы при $C_{3(1)}$. Подобное явление наблюдалось при бензилировании кетала (VI)⁶⁹. Селективное бензоилирование дикетала (V) явилось основой синтеза ДФИ⁶⁰. В то же время эти гидроксильные группы близки по реакционной способности в реакции переэтерификации (S_N1).

Реакция переэтерификации с участием дикетала (VI) показала, что гидроксильная группа в положении 4(6) более реакционноспособна, чем в положении 3(1), причем из энантиотопных положений 4 и 6 более активно 4^{72, 73}. Аналогично ведут себя эти оксигруппы и при метилировании^{72, 73}. Это объясняется тем, что положение 4(6) стерически более выгодно (*транс*-ОН, *транс*-кеталь), чем 3(1) (*транс*-ОН, *цис*-кеталь).

Реакция переэтерификации 1(3), 4(6)-фи-О-бензил-2,3(1) — О-циклогексилиден-*sn*-МИ (XXVIII) этилорацетатом *D*-маннозы показала большую реакционную способность гидроксильной группы при C_5 по сравнению с 6(4)-ОН-группой, причем из двух наиболее возможных диастереомеров предпочтительно образуется соединение со свободной ОН-группой в 4 положении⁶³.

Исследование устойчивости *цис*- и *транс*-циклогексилиденовых групп в дикеталах (V—VII) показало возможность избирательного удаления *транс*-кетальной защиты как стерически менее выгодной^{57, 63, 68}. Это позволило синтезировать 1(3), 4(6)-ди-О-бензил-2,3(1)-О-циклогексилиден-*sn*-Ми (XXVIII)⁶³, соединение, на основе которого можно планировать получение ТФИ (схема 3).

СХЕМА 3



IV. ПЕНТАЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ МИОИНОЗИТЫ

Общим методом получения МФИ является синтез на основе пентазамещенных производных МИ со свободной гидроксильной группой в 3(1)-положении. В связи с этим было бы заманчиво, используя 1(3), 4(6), 5, 6(4)-тетра-О-замещенные производные МИ, изыскать избирательную защиту для аксиальной ОН-группы. К сожалению, такую группу предложить невозможно; замещение 1(3), 4(6), 5, 6(4)-тетра-О-замещенных производных МИ проходит преимущественно в 3(1)-положение. Таким путем идет бензилирование⁶⁶, метилирование⁶⁶, тозилирование^{34, 74, 75}, ацетилирование⁶⁶, бензоилирование⁷⁶, фосфорилирование⁶², аллилирование⁵². С другой стороны, 2,3-дигидропиран и бензилоксиметилхлорид не проявляют селективности⁷⁷.

Можно предположить, что реакции, проявляющие избирательность по отношению к экваториальной гидроксильной группе, зависят от стерических препятствий и протекают через переходное состояние по S_N2 -механизму замещения. С другой стороны, если на первой стадии образуется ион, то последующее быстрое взаимодействие менее чувствительно к стерическим затруднениям, поэтому такие реакции (S_N1) протекают неселективно. В этом плане показательны результаты реакций перэтерификации ортоацетатов *D*-маннозы и *D*-глюкозы с 1(3), 4(6), 5, 6(4)-тетра-О-бензил-*sn*-МИ (IX, R=Bzl)^{78, 79}, где изомерные ортоэфиры МИ по аксиальным группам были выделены в значительных количествах. Отсутствие избирательности, несмотря на пространственные затруднения при введении ортоэфирной группировки по 2-ОН-группе, становится понятным при рассмотрении предполагаемого S_N1 -механизма реакции перэтерификации⁸⁰, аналогичного реакциям с 2,3-дигидропираном и бензилоксиметилхлоридом⁷⁷.

После замещения гидроксильной группы в 3(1)-положении задача заключается в защите аксиальной оксигруппы и удалении защитной группировки с 1(3)-гидроксила (схема 4). Для замещения гидроксильной группы при S_2 использовались бензильная^{52, 61, 62}, ацетильная⁸¹, тетрагидропиранильная⁷⁶ группы. 1(3), 4(6), 5, 6(4)-Тетра-О-ацетил-*sn*-МИ (IX, R=Ac) обычно не применялся в этих синтезах, так как удаление метильной, ацетильной, аллильной и тозильной групп приводит к деацетилированию, хотя отдельные реакции⁸² исследовались на тетраацетате (IX, R=Ac). Исключением является ортоэфирная углеводная защита, которая дает возможность провести доацетилирование ортоэфира (XXXVI), а затем удаление ортоэфирной защитной группы без затрагивания ацетатных групп⁸¹.

$\text{X} \text{ (R=Bzl, Ac)} \longrightarrow$

(XXIX, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{R} = \text{Bzl}$)
 (XXX, $\text{R}^1 = \text{Bz}$, $\text{R} = \text{Bzl}$)
 (XXXI, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R} = \text{Bzl}$)
 (XXXII, $\text{R}^1 = \text{Ts}$, $\text{R} = \text{Bzl}$)

(XXXVII, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $\text{R} = \text{R}^2 = \text{Bzl}$)
 (XXXVIII, $\text{R}^1 = \text{Bz}$,
 $\text{R}^2 =$, $\text{R} = \text{Bzl}$)

(XLI, $\text{R} = \text{R}^2 = \text{Bzl}$)
 (XLII, $\text{R} = \text{Bzl}$,
 $\text{R}^2 =$)
 (XLIII, $\text{R} = \text{R}^2 = \text{Ac}$)

(XXXIII, $\text{R}^1 =$,
 $\text{R} = \text{Bzl}$)

(XXXIX, $\text{R}^1 =$,
 $\text{R} = \text{R}^2 = \text{Bzl}$)

(XXXIV, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R} = \text{Ac}$)
 (XXXV, $\text{R}^1 = \text{Ts}$, $\text{R} = \text{Ac}$)

(XL, $\text{R}^1 =$,
 $\text{R} = \text{R}^2 = \text{Ac}$)

(XXXVI, $\text{R}^1 =$,
 $\text{R} = \text{Ac}$)

Другим обстоятельством, которое ограничивает применение 1(3), 4(6), 5, 6(4)-тетра-О-ацетил-*sn*-МИ (IX, R=Ac), а также в некоторой степени и бензоильных производных, является ацильная миграция⁸³⁻⁸⁵. Поэтому основное использование для приготовления 1(3), 2, 4(6), 5, 6(4)-пента-О-замещенных производных МИ получил тетрабензиловый эфир (IX, R=Bzl), из которого был также синтезирован пентаацетат (XLIII)⁸⁶.

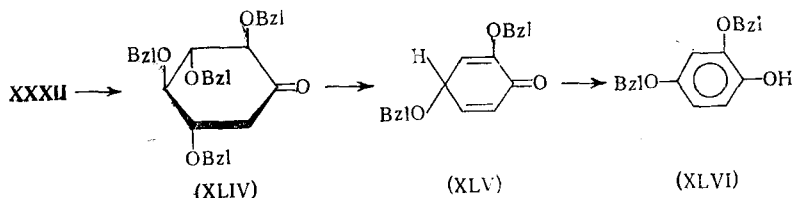
Тозилирование соединений (IX, R=Bzl, Ac) протекает селективно по гидроксильной группе при C₃₍₁₎, при этом *p*-толуолсульфохлорид не реагирует с пространственно затрудненной OH-группой при C₂^{66,75}.

Ацетилирование и бензилирование тозилых производных по 2-ОН-группе (схема 4) и последующее удаление тозильной группы могли бы дать пентазамещенные производные МИ со свободной гидроксильной группой в 1(3)-положении. Однако возникают трудности при удалении тозильной группы. Для предупреждения побочных реакций (деацетилирование, ацетильная миграция и образование эпоксидов) дотозилирование проводят в водно-метанольной среде при pH 5 амальгамой натрия. Сле-

дует отметить, что детозилирование протекает медленно, изменение же условий реакции приводит к конкурентному деацетиливанию⁷⁵.

Попытки бензилировать 1(3)-О-тозил-3(1), 4(6), 5, 6(4)-тетра-О-бензил-*sn*-МИ (XXXII) хлористым бензилом в присутствии щелочи приводят к потере тозильной группы с ароматизацией кольца. Был постулирован следующий механизм реакции: элиминирование тозильной группы, приводящее к ненасыщенному кетону (XLV), и последующая ароматизация кольца с образованием 2,4-ди-О-бензилоксигидрохинона (XLVI, схема 5)⁶⁶:

СХЕМА 5



2. Метилирование и деметилирование

Метилловые эфиры циклитов имеют самостоятельный интерес, так как широко представлены в природных источниках¹. В химии МИ метилловые эфиры используются при установлении строения его производных^{71-73, 78, 79}.

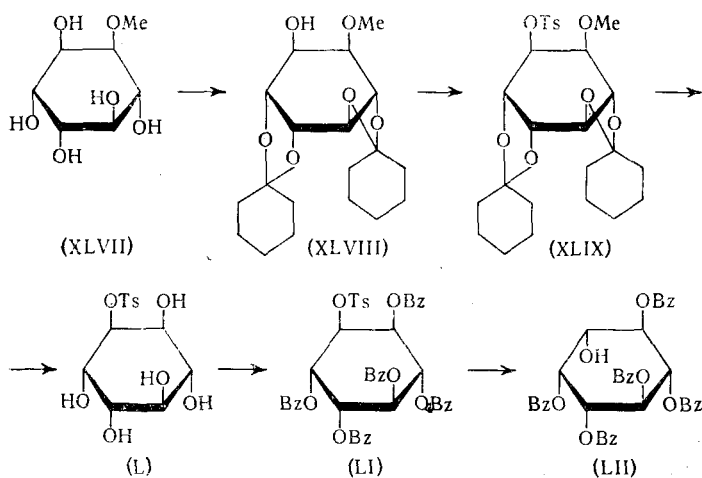
Методы метилирования отличаются стандартностью условий ($\text{CH}_3\text{I} + \text{Ag}_2\text{O}$) и пригодны для разных производных МИ^{49, 87}, причем 3(1)-ОН-группа метилируется в первую очередь^{66, 74}. Известны и другие способы метилирования соединений МИ ($\text{CH}_3\text{N}_2 + \text{BF}_3$)⁸⁸, при этой реакции гидроксил при $\text{C}_{1(3)}$ метилируется медленнее, чем оксигруппы при $\text{C}_{4(6)}$ и C_5 , аксиальная 2-ОН-группа не реагирует совсем⁸⁴.

В качестве защитной группы метилловые эфиры используются мало из-за жестких условий деметилирования иодистоводородной и бромистоводородной кислотами. В последнее время в химии углеводов было разработано деметилирование с помощью BF_3 , BCl_3 и BBr_3 , действие которых основано на образовании комплекса с эфирным кислородом, что позволяет провести нуклеофильное расщепление $\text{CH}_3\text{—O—}$ связи⁸⁹. Этот метод впервые был применен в химии циклитов Жеро⁹⁰ для синтеза 1,2,4,5,6-пента-О-бензоил-*sn*-МИ (LII) из природного квебрахита, 2-О-метил-(—)-инозита (XLVII) (схема 6). В синтезе использовались циклогексидиеновая и тозильная защиты. При деметилировании действием BCl_3 одновременно удалялись циклогексидиеновые группы ($\text{XLIX} \rightarrow \text{L}$). Тозилят (L) бензоилировался в обычных условиях, удаление тозильной группы соединения (LI) было достигнуто действием фтористого натрия в диметилформамиде (ДМФ) с обращением ранее тозиллизованной гидроксильной группы.

В связи с тем, что исходный квебрахит (XLVII) оптически активен, пентабензоат (LII) также обладает оптической активностью, но, к сожалению, из него можно синтезировать только ФИ неприродной структуры с фосфорным остатком в 3 положении МИ. Другим недостатком схемы является дефицитность квебрахита (XLVII).

Удаление метильных групп с помощью BBr_3 осуществлено на примере пентатозилатов(—)-борнезита(1-О-метил-*sn*-МИ) и (+)-борнезита(3-О-метил-*sn*-МИ)^{74, 91}.

СХЕМА 6



3. Синтез пентаацильных производных МИ. Ацетильная миграция. Тетрагидропиранильная защита. Ацетоллиз бензиловых эфиров МИ

Среди соединений МИ широко известны его ацильные производные (ацетаты, бензоаты). Эти группировки используются для защиты гидроксильных групп, а также для идентификации производных МИ. Простота введения ацильных остатков, большая селективность ацилирования 3(1)-ОН привлекли к ним внимание исследователей, но затем оказалось, что для этих защит характерны существенные недостатки, в связи с чем они не приобрели универсального значения. Во-первых, сложноэфирная связь в производных МИ расщепляется в условиях гидролиза и алкоголиза, что не дает возможности сохранять ее при удалении многих других групп. Другим недостатком ацильных, особенно ацетильных групп является склонность к миграции в присутствии оснований^{75, 83, 84}.

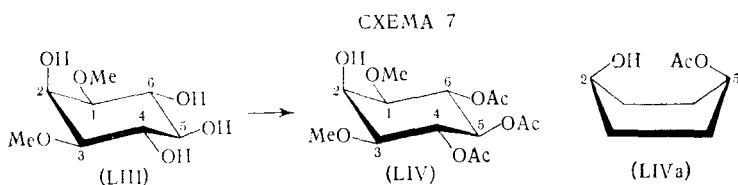
Миграция ацетильных групп в ацетилированных полиолах наблюдалась ранее⁹²⁻⁹⁵. В химии МИ на это явление было обращено внимание при метилировании и тозилровании ацетилпроизводных МИ^{49, 83, 96}. Следует отметить, что миграция при метилировании происходит в том случае, если реакция проводится с применением $\text{CH}_3\text{I} + \text{Ag}_2\text{O}$, но не идет при использовании $\text{CH}_2\text{N}_2 + \text{BF}_3$ ^{83, 84}. Транс-ацетильная миграция происходит почти с такой же вероятностью как и *цис*-миграция; конформационные факторы, ответственные за направление этих процессов, еще не определены^{83, 84}.

Условия, определяющие ацетильную миграцию, изучались при метилировании 1(3), 4(6), 5,6(4)-тетра-О-ацетил-(IX, R=Ac) и 1(3), 3(1), 4(6), 5,6(4)-пента-О-ацетил-*sn*-МИ действием $\text{CH}_3\text{I} + \text{Ag}_2\text{O}$ ^{83, 84}. Найдено, что присутствие воды ускоряет миграцию, причем ее можно снизить до 25% добавлением безводного сернокислого кальция, но она не может быть полностью подавлена из-за присутствия воды, образующейся при метилировании таким способом. Полярность растворителя также оказывает влияние на скорость данного превращения. Замена ДМФ хлороформом при метилировании тетраацетата (IX R=Ac) уменьшает миграцию, однако при этом снижается выход метилированного продукта. Повышение температуры ускоряет метилирование экваториальной гидроксиль-

ной группы, но увеличивает также *транс*-миграцию и метилирование аксиальной оксигруппы.

При проведении метилирования 1(3), 4(6), 5,6(4)-тетра-О-ацетил-*сп*-МИ (IX, R=Ac) во избежание *транс*-миграции и ограничения *цис*-миграции рекомендуется использовать нейтральную окись серебра, растворитель низкой полярности, малое содержание иодистого метила, низкую температуру. Однако метилирование в этих условиях проходит не полностью и преимущественно в экваториальное положение. Изменение условий реакции для увеличения выхода влечет за собой возрастание степени миграции.

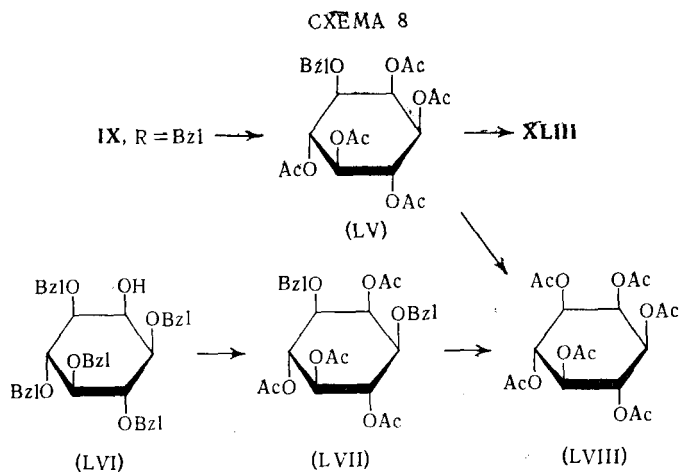
Учитывая возможность переходов ацетильных групп вокруг кольца, представляло интерес исследовать, будет ли протекать *транс*-кольцевая миграция, т. е. через соседние *транс*-группы. Для определения этой возможности Энжиал в качестве модельного соединения выбрал 1(3), 3(1)-ди-О-метил-*сп*-МИ (LIII, схема 7)⁴⁹. При ацетилировании его аксиальная гидроксильная группа оставалась свободной, так как, по данным ЯМР-спектров, основным продуктом реакции был 4(6), 5,6(4)-три-О-ацетил-1(3), 3(1)-ди-О-метил-*сп*-МИ (LIV). Устойчивость соединения (IV) в водно-пиридиновом растворе указывает на отсутствие *транс*-кольцевой миграции. Эти результаты, кроме того, подтвердили, что производные МИ, в данном случае (LIV), существуют в форме кресла, так как в форме ванны (LIVa) ацетильная группа при C₅ находится в благоприятном положении для миграции к C₂.



Поведение других сложнэфирных производных МИ изучено меньше. Известны случаи введения бензойной группировки по экваториальной группе 1(3), 4(6), 5,6(4)-тетра-О-бензил- (IX, R=Bzl)⁷⁶ и -ацетил-*сп*-МИ (IX, R=Ac)^{70, 97} (схема 4). Полученное вещество (XXX) в дальнейшем было применено для получения 1(3), 2,4(6), 5,6(4)-пента-О-замещенного производного МИ (XLII). В качестве защитной группы для 2-ОН в соединении (XXX) была предложена тетрагидропиранильная группировка⁷⁶. Эта группа ранее использовалась для защиты первичных, вторичных и третичных спиртов⁹⁸, имеется ряд примеров ее применения в химии углеводов⁹⁹⁻¹⁰¹. Впервые используя ее в химии МИ, Энжиал⁷⁷ обнаружил возможность ее селективного удаления кислотным метанолизом в присутствии изопропилиденовых групп¹⁰². К сожалению, действие 2,3-дигидропирана не отличается селективностью по отношению к гидроксильной группе при C₁₍₃₎⁷⁷. Положительным для этой защиты является отсутствие ацетильных миграций при ее удалении.

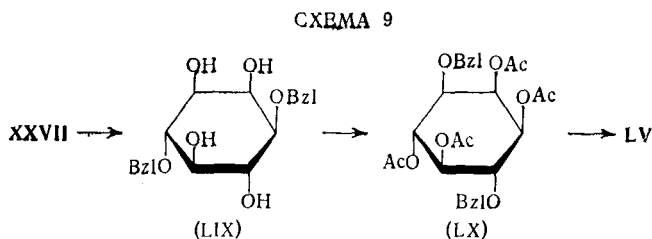
Несмотря на трудности, обусловленные ацетильными миграциями, поиски удобных синтетических методов получения пентаацетата МИ (XLIII) были продолжены, поскольку это соединение является удобным веществом, на основе которого может быть осуществлен синтез ненасыщенного МФИ. Этот вопрос был решен реакцией ацетолиза полибензиловых эфиров МИ^{63, 86, 103}. Ацетолиз тетрабензильного эфира (IX, R=Bzl) при 18—20° уксусным ангидридом в присутствии хлорной кислоты дает 3(1)-О-бензил-1(3), 2,4(6), 5,6(4)-пента-О-ацетил-МИ (LV) с 57%-ным выходом, проведение реакции при 0° увеличивает выход до 83% (схе-

ма 8). Ацетоллиз пентабензильового производного (LVI) протекает с образованием 1(3), 3(1)-ди-О-бензил-2,4(6), 5,6(4)-тетра-О-ацетил-*sn*-МИ (LVII) ⁸⁶.



Реакция ацетоллиза бензильовых эфиров МИ (IX, R=Bzl, LVI) зависит от стерических факторов. Скорость ацетоллиза бензильных групп при C₁₍₃₎ и C₂ меньше, чем при C₄₍₆₎ и C₅, однако при повышенной температуре эта разница отсутствует и все бензильные группы удаляются с образованием гексаацетата (LVIII). Реакция ацетоллиза включает присоединение ацетил-иона к эфирному кислородному атому, ее скорость зависит от природы и конфигурации соседних групп ⁸⁶. Ацетокси-группа оказывает большие стерические препятствия, чем бензил-оксигруппа, *транс*-группы затрудняют реакцию ацетоллиза меньше, чем *цис*. Становится понятным, почему бензильные группы в 1(3)- и 3(1)-положениях соединений (IX, R=Bzl, LVI), имеющих *цис*-ацетильные группы, подвергаются ацетоллизу медленно. Ацетоллиз гексабензильового эфира МИ протекает менее селективно и дает несколько продуктов, среди которых преобладают 1(3)-монобензильное (LV) или 1(3), 3(1)-дibenзильное (LVII) производные МИ ⁸⁶, что подтверждает предложенный механизм реакции.

Подобным же образом происходит ацетоллиз 1(3), 4(6)-ди-О-бензил-*sn*-МИ (LIX), полученного из дикетала (IV) при его бензилировании (XXVII) с последующим удалением циклогексилиденовых защитных групп (схема 9) ⁶³.



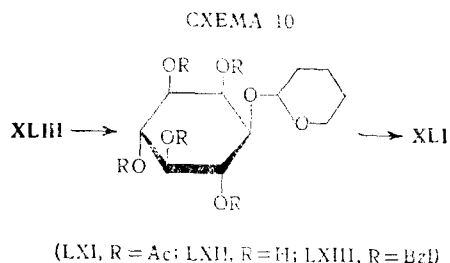
Гидрогенолиз соединения (LV) приводит к 1(3), 2,4(6), 5,6(4)-пента-О-ацетил-*sn*-МИ (XLIII), при выделении которого нужно считаться с ацетильными миграциями. Так, даже кристаллизация пентаацетата (XLIII) может сопровождаться миграциями из-за наличия примесей оснований, в связи с чем ее проводят в присутствии следов кислот ^{83, 86}.

4. Пентабензиловые эфиры МИ. Аллильная защитная группировка

Бензиловые эфиры нашли применение в качестве защитных групп в химии циклитов, в частности МИ, так как они устойчивы в щелочной и кислой средах, получаются с хорошими выходами бензилированием хлористым или бромистым бензилом в присутствии щелочи¹⁰⁴, бромистым бензилом в ДМФ в присутствии окиси серебра или бария, хлористым бензилом в присутствии гидрида натрия¹⁰⁵. Для удаления бензильной группы, кроме каталитического гидрирования, используют кипячение с никелем Ренея или восстановление металлическим натрием в спирте^{66, 106}. Это делает бензиловые эфиры МИ удобными исходными соединениями для синтеза МФИ. Единственным их недостатком следует считать неприменимость для получения МФИ с остатками ненасыщенных жирных кислот.

Метильная, тозилная, а также все сложноэфирные группы, избирательно вводимые по 3(1)-ОН в тетрабензиловое производное (IX, R=Bzl), не удовлетворяют требованиям получения 1(3), 2,4(6), 5,6(4)-пента-О-бензил-*sn*-МИ (XLI). Впоследствии для этих целей была успешно применена аллильная защитная группа⁵². Бромистый аллил, взаимодействуя в основном с экваториальной гидроксильной группой соединения (IX, R=Bzl), дает производное (XXIX), которое бензилируют до вещества (XXXVII, R'=CH₂-CH=CH₂) и после щелочной изомеризации аллильной группы в пропенильную и гидролиза в кислой среде превращают в 1(3), 2,4(6), 5,6(4)-пента-О-бензил-*sn*-МИ (XLI)⁵². В случае производных МИ, содержащих лабильные к кислоте группы, предлагается использовать для удаления пропенильной защиты: 1) озонлиз с последующим щелочным гидролизом; 2) окисление перманганатом в щелочной среде; 3) действие хлорной ртути в присутствии ртути¹⁰⁷⁻¹¹⁰. Недостатком аллильной группировки является неприменимость ее в присутствии групп, неустойчивых к щелочным условиям; в частности, это относится к производным МИ со сложноэфирными защитами. Кроме того, условия изомеризации аллильной группы в пропенильную могут вызывать ароматизацию кольца МИ¹¹¹.

В последнее время проведен еще один синтез пентабензилового эфира (XLI)¹¹² из пентаацетата (XLIII). Реакция последнего с 2,3-дигидропираном приводит к 1(3), 2,4(6), 5,6(4)-пента-О-ацетил-3-О-тетрагидропиранил-*sn*-МИ (LXI, схема 10). Обработка соединения (LXI) метаноль-

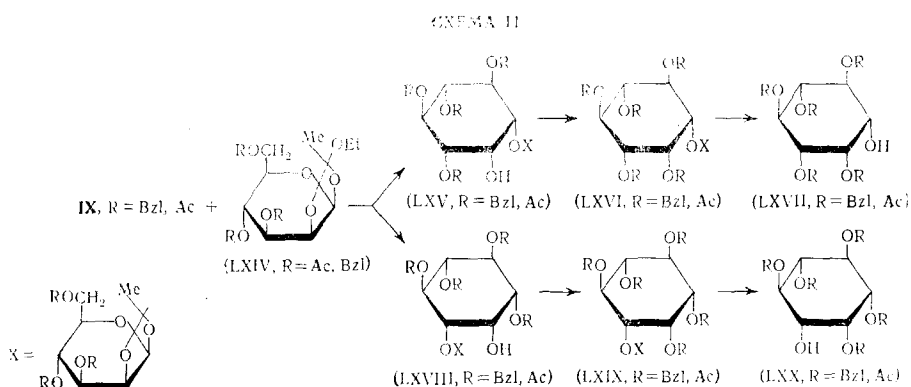


ным раствором аммиака дает 1-О-тетрагидропиранил-*sn*-МИ (LXII). Последний под действием хлористого бензила в присутствии щелочи превращается в пентабензиловое производное (LXIII); удаление кислотным гидролизом тетрагидропиранильной группы в нем приводит к 1(3), 2,4(6), 5,6(4)-пента-О-бензил-*sn*-МИ (XLI).

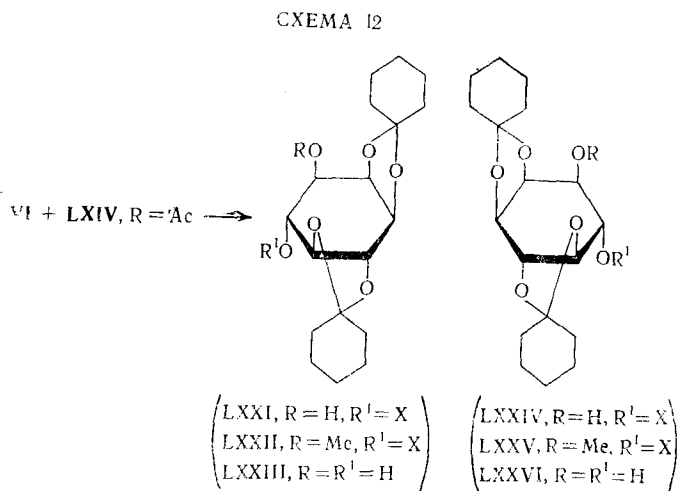
5. Ортоэфирная защитная группа

В химии МИ начинает находить применение углеводная ортоэфирная группировка^{61, 62, 71-73, 78, 79, 81, 112-114}. До сих пор основным использованием ортоэфиров являлась перестройка их в изомерные гликозиды при получении олигосахаридов⁸⁰. Главные достоинства ортоэфирной группы — мягкие условия ее введения (перезэтерификация с низшими ортоацетатами) и удаления (кислотный гидролиз)⁸⁰, не затрагивающие другие группы. Кроме того, диастереомерные ортоацетаты *D*-маннозы и МИ, полученные из рацематов МИ, отличаются по своим свойствам, что позволяет получать на их основе оптически активные производные асимметрично замещенного МИ.

Ортоацетат *D*-маннозы (LXIV, R=Ac, Bzl) использовался при синтезе оптически активных пентабензиловых и пентаацетильных эфиров МИ (LXVII, LXX, R=Bzl, Ac, схема 11), исходных соединений при получении насыщенных и ненасыщенных МФИ^{61, 62, 81, 112, 114}. Особенностью этой реакции является большая реакционная способность гидроксильной группы в положении 1 по сравнению с 3-ОН-группой^{78, 81}.



Взаимодействие ортоацетата *D*-маннозы (LXIV, R=Ac) с дикеталем (VI) приводит к соединениям (LXXI—LXXVI, схема 12)^{72, 73}, которые, имея в составе лабильные ортоэфирные, *цис*- и *транс*-кетальные группы, могут быть исходными соединениями не только для синтеза МФИ, но также для получения ДФИ и ТФИ.



Ортоэфирная защитная группа благодаря простоте введения, мягким условиям удаления, а также возможности использования для получения оптически активных производных асимметрично замещенного МИ весьма перспективна в химии МИ.

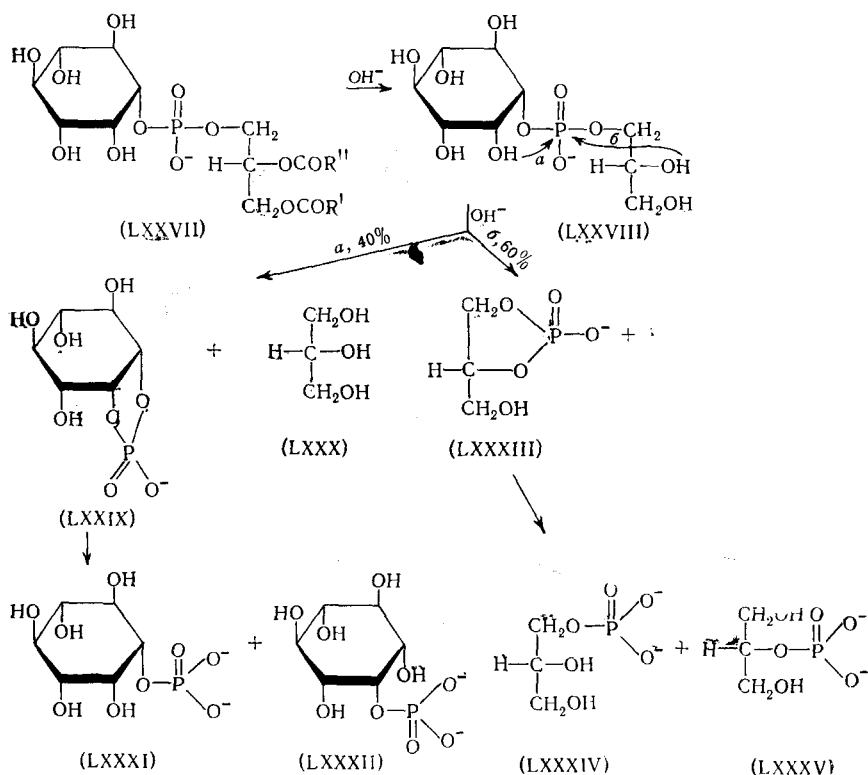
У. ФОСФОРНЫЕ ЭФИРЫ МИОИНОЗИТА

1. Свойства фосфорных производных МИ

Фосфорные эфиры МИ относятся к числу полифункциональных соединений. В ФИ фосфорные остатки существуют в форме как моноэфира, так и диэфира; при химических превращениях в ходе синтеза образуется триэфирная форма фосфорных кислот. Фосфорные эфиры в ряду МИ отличаются лабильностью, которая зависит от наличия соседних групп. При изучении поведения фосфорных эфиров МИ нужно считаться со способностью этих веществ к разнообразным миграциям¹¹⁵⁻¹²⁰, поэтому методы создания ФИ (фосфорилирование, удаление защитных групп) должны учитывать эти свойства фосфорных эфиров МИ.

Гидролиз ФИ. Фосфодиэфиры МИ гидролизуются при действии кислот и оснований, причем для фосфатов МИ характерна заметная склонность к циклизации при наличии вицинальных гидроксильных групп (схема 13)¹²⁰⁻¹²². Вицинальные гидроксильные группы увеличивают ско-

СХЕМА 13

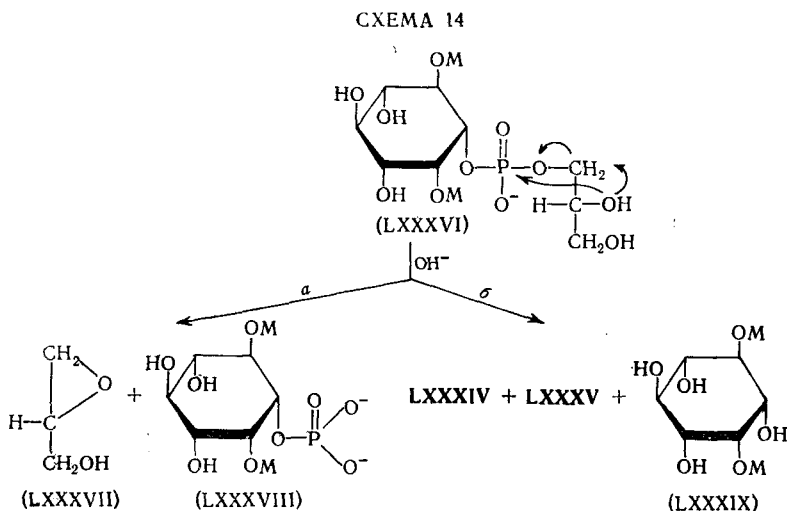


рость гидролиза фосфорных групп как в кислой, так и в щелочной среде, при этом на первой стадии образуются циклические фосфаты (LXXIX, LXXXIII). Очевидно, эти реакции являются перэтерификация-

ми, причем циклические фосфаты легко гидролизуются, давая изомерные фосфаты (LXXXI, LXXXII, LXXXIV, XXXV). Подтверждением этого являются данные щелочного гидролиза циклического фосфата (LXXIX), при котором образуются 1-фосфат (LXXXI ~ 80—90%) и 2-фосфат МИ (XXXII ~ 20—10%), т. е. в таких же пропорциях, как и при щелочном гидролизе ФИ соевых бобов¹²². Соотношение фосфатов (LXXXI, LXXXII) показывает, что связь при C₂ 1,2-циклофосфата (LXXIX) расщепляется легче¹²².

В реакцию циклизации при гидролизе могут вступать функциональные группы как в *цис*-(*a*, *e*), так и в *транс*-положениях (*e*, *e*). Из стереохимических соображений *цис*-диолциклофосфат должен быть более устойчив, чем *транс*-изомер, что подтверждено Пизером и Баллоу¹²². 5-Фосфат *sn*-МИ, в котором рядом с фосфатной имеются только *транс*-гидроксильные группы, дает при реакциях с дициклогексилкарбодиимидом (ДЦК) ряд неустойчивых циклических фосфатов, которые далее претерпевают несколько последовательных раскрытий цикла и циклизаций, давая единственный продукт реакции — 1,2-циклофосфат (LXXIX).

Некоторое недоумение вызывает устойчивость деацелированных ди-манно-ФИ (LXXXVI) к щелочному гидролизу^{115–120}. Основные закономерности гидролиза этих соединений представляют значительный интерес, так как вицинальные OH-группы при C₂ и C₆ связаны гликозидной связью с *D*-маннозой и не должны образовывать циклических фосфатов. Поэтому можно было ожидать, что продуктами гидролиза будут только глицерофосфаты, однако при гидролизе был выделен также и диманноинозитфосфат (LXXXVIII, схема 14).

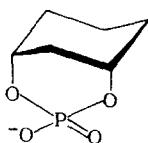


М- α -D-маннопиранозил

Этот факт можно объяснить другим способом деградации фосфодиэфира (LXXXVI) — через образование эпоксидов (LXXXVII, путь *a*, схема 14), причем он может конкурировать с процессом гидролиза через промежуточное образование циклических эфиров, которые в итоге приводят к глицерофосфатам (LXXXIV, LXXXV, путь *b*).

Легкость образования циклических фосфатов очень сильно зависит от степени фосфорилирования ФИ^{118–119}. В этом отношении интерес представляет сравнение гидролиза МФИ и ТФИ (схема 15)^{118–119, 123}.

Отсутствие вицинальных гидроксильных групп затрудняет указанные процессы из-за малой вероятности образования циклофосфатов через далеко отстоящие гидроксильные группы, а также из-за устойчивости этих циклофосфатов. Так, циклофосфат (XСII), полученный фосфорилированием *цис*-1, 3-циклогександиола, не разрушается при действии 30 % едкого натра при 100°; легкая деструкция с образованием фосфорной кислоты была заметна только при действии 3*N* соляной кислоты при этой же температуре ¹³⁴.



(XСII)

2. Синтетические методы получения фосфорных производных МИ

Синтез фосфомоноэфиров МИ. В химии фосфомоноэфиров МИ в качестве фосфорилирующего агента чаще всего использовался дифенилхлорфосфат. Фосфорилирование с его помощью проводят при 0° или при 18—20° в пиридине. Дифенилхлорфосфат является сильным фосфорилирующим агентом, при использовании которого образуются с хорошими выходами легко кристаллизующиеся фосфотриэфиры. Для удаления фенольных групп применяется гидрогенолиз в присутствии платиновых катализаторов. Для предотвращения фосфорных миграций, вызываемых собственной кислотностью, фосфаты МИ, полученные после удаления защитных групп, выделяют в виде триэтиламмониевых, циклогексиламмониевых и других солей. Дифенилхлорфосфат был успешно применен для синтеза 2-фосфата ¹³⁵, 1(3)-фосфата ^{49, 52, 71, 112, 131, 136—138}, 4(6)- и 5-фосфатов ^{71, 130} и 1(3), 4(6)-, 1(3), 6(4)-, 4(6), 5-дифосфатов *sn*-МИ ^{71, 130}, причем в качестве исходных веществ применяли производные МИ со свободными гидроксильными группами на месте будущих фосфатов. Интересный факт наблюдался при действии дифенилхлорфосфата на моно- и диортоацетаты *D*-маннозы и diketаля (V) при 80—90° ⁷¹. В этих условиях наряду с фосфорилированием проходило замещение ортоэфирных групп дифенилфосфатными (при 18—20° шло только фосфорилирование), что обусловлено, по-видимому, нуклеофильной атакой кислорода ортоэфирной группы по активированному фосфору дифенилхлорфосфата с образованием связи С—О—Р. Явление удаления ортоэфирной группы с одновременным фосфорилированием и, по-видимому, ацилированием может найти использование при синтезе ФИ.

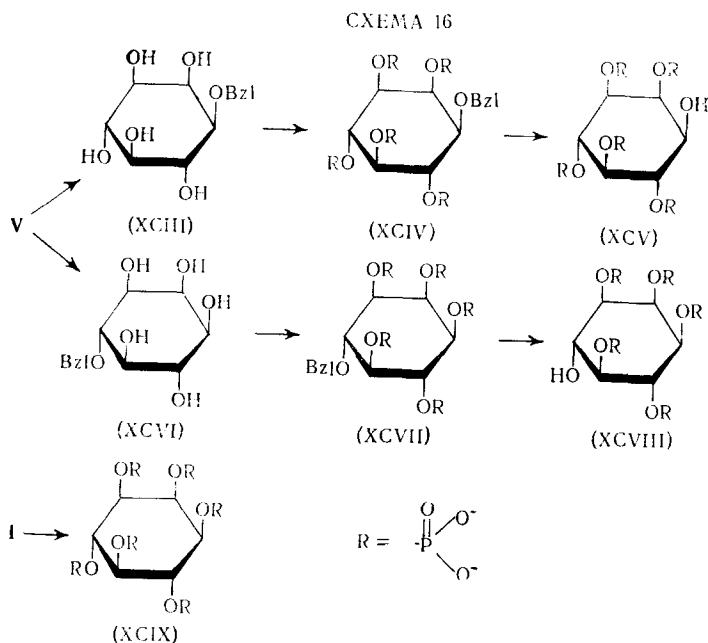
Монофосфаты МИ можно также получить щелочным ¹³⁹, кислотным ¹⁴⁰ и энзиматическим гидролизом ^{141—143} фитина, кислотным и щелочным гидролизом ФИ ^{144, 145}.

Присутствие гидроксильной группы рядом с дифенилфосфатной может приводить к элиминированию фенольного остатка и миграции фосфорной группы через промежуточное образование циклического фосфата ¹¹⁸. Когда расположение вицинальной гидроксильной группы неблагоприятно для внутримолекулярного фосфорилирования, может образоваться бимолекулярный пиродифосфат, поэтому для фосфорилирования вицинальных гидроксильных групп применение дифенилхлорфосфата не всегда оправдано.

В последнее время для получения фосфомоноэфиров МИ был использован реагент, подобный дифенилхлорфосфату, ди-(2,2,2-трихлорэтил)-хлорфосфат⁵². В отличие от фенильной группы 2,2,2-трихлорэтильная может быть удалена действием цинка в метиловом спирте⁵². При получении полифосфорных производных этот реагент имеет те же недостатки, что и дифенилхлорфосфат. Дибензилхлорфосфат, ди-(*p*-нитро)бензилхлорфосфат оказались слабыми агентами для фосфорилирования вторичной гидроксильной группы МИ¹².

В поисках фосфорилирующего агента для полифосфорилирования производных МИ Энжиал обратился к полифосфорной кислоте⁶⁸. Однако фосфорилирование этим реагентом соединений МИ, имеющих в качестве защитных групп в 1(3)-положении бензильную, тозилъную и метильную, приводит к потере этих групп с исчерпывающим фосфорилированием. Удобным фосфорилирующим агентом для этих целей оказалась триэтиламмониевая соль *N*-бензоилфосфоамидной кислоты⁶⁸. Метод полностью исключает образование циклических фосфатов, но отличается экспериментальными трудностями.

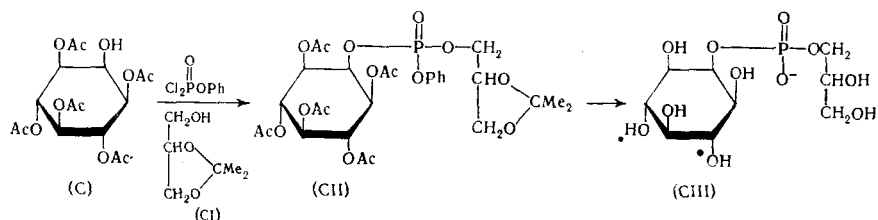
С помощью этого метода получены фитин (XCIX) и пентафосфаты МИ (XCV, XCVIII), которые могут быть продуктами биосинтеза или распада фитина¹⁴⁶ (схема 16).



Синтез фосфодиэфиров МИ. Для образования фосфодиэфирных связей в химии МИ используются известные методы фосфорилирования¹².

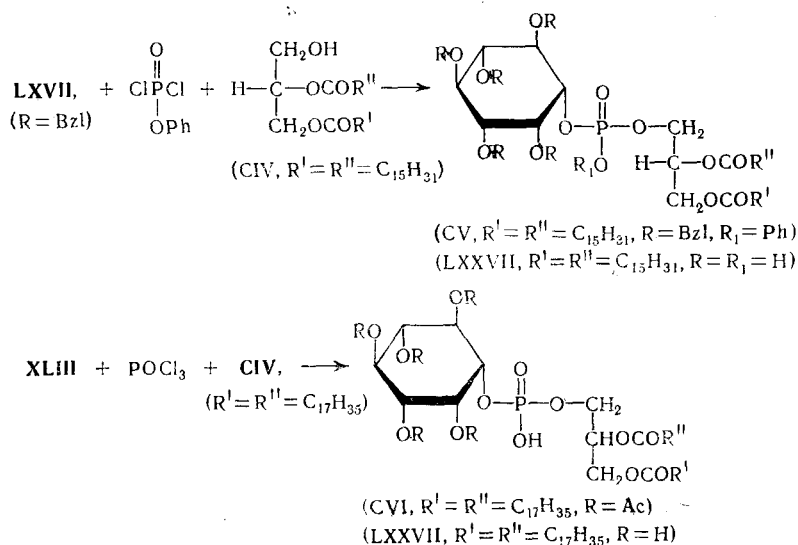
Фосфорилирование с помощью полифункциональных хлорангидридов фосфорной кислоты предполагает реакции взаимодействия двух различных гидроксилсодержащих соединений и последующее удаление защитных групп. Так, Дэвис и Малкин¹⁴⁷ применили этот способ для синтеза 2-О-(глицерил-1-О-фосфорил)-*sn*-МИ (СIII) реакцией 1(3), 3(1), 4(6), 5, 6(4)-пента-О-ацетил-*sn*-МИ (С), дихлорфенилфосфата и 1,2-О-изопропилиденглицерина (CI, схема 17).

СХЕМА 17



Подобный процесс был использован при получении оптически активного МФИ (LXXVII) на основе пентабензильного производного (LXVII, $\text{R}=\text{Bzl}$) фенолдихлорфосфата и 1,2-ди-О-пальмитоил-*sn*-глицерина (CIV, $\text{R}'=\text{R}''=\text{C}_{15}\text{H}_{31}$) (схема 18)^{61, 62}.

СХЕМА 18



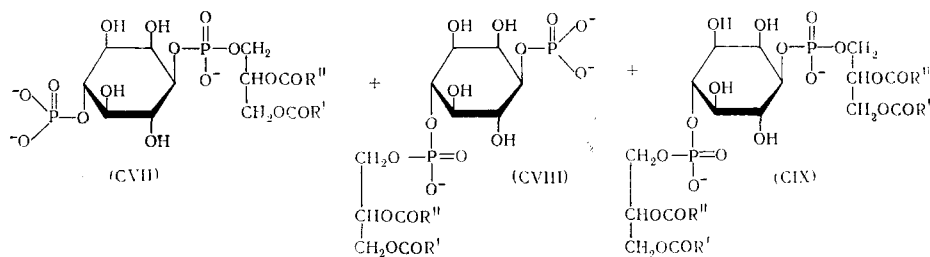
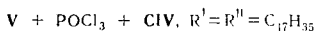
Люттик и др.⁶³ в качестве фосфорилирующего агента применили хлор-окись фосфора (схема 18), которая взаимодействовала с 1,2-диглицеридом (CIV, $\text{R}'=\text{R}''=\text{C}_{17}\text{H}_{35}$), промежуточный хлорфосфат без выделения реагировал далее с пентаацетатом МИ (XLIII).

Метод, в отличие от предыдущего, дает возможность получать ненасыщенные МФИ. Другим положительным моментом является получение МФИ-структуры (CVI) в виде фосфодиэфира, а не фосфотриэфира (CV), что уменьшает число стадий в синтезе.

Хлорокись фосфора, кроме положительных качеств, обладает рядом отрицательных сторон, что часто не позволяет использовать этот агент. В связи с полифункциональностью хлорокиси фосфора фосфорилирование с ее помощью двух гидроксилсодержащих соединений приводит к образованию большого количества фосфорилированных, а также хлорированных продуктов, поэтому выход нужного соединения значительно снижается и осложняется выделение¹².

Хлорокись фосфора также применялась для создания фосфодиэфирной структуры более сложных ФИ (схема 19)^{58, 59}.

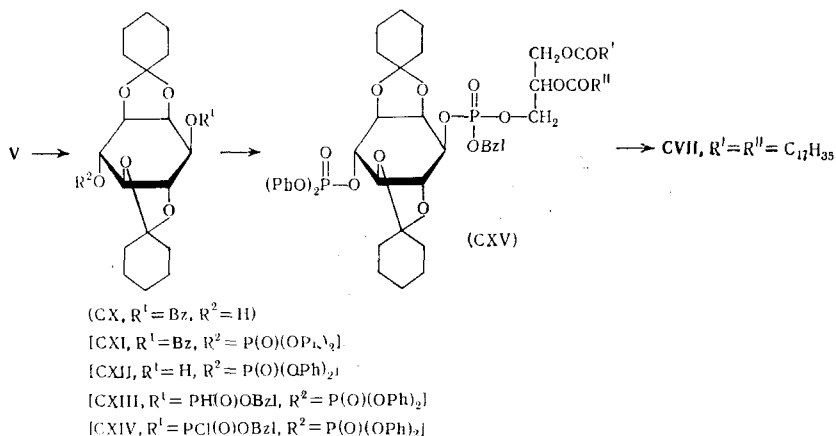
СХЕМА 19



В приведенном синтезе кроме дифосфатидильного производного (CIX) были получены изомеры положения ДФИ (CVII, CVIII), причем один из них (CVIII) неприродного строения. Разделить эти изомеры не представилось возможным.

Указанный недостаток был преодолен использованием в качестве исходного вещества бензоата дикетала (CX)⁶⁰, полученного избирательным бензоилированием дикетала (V) (схема 20)⁷⁰.

СХЕМА 20



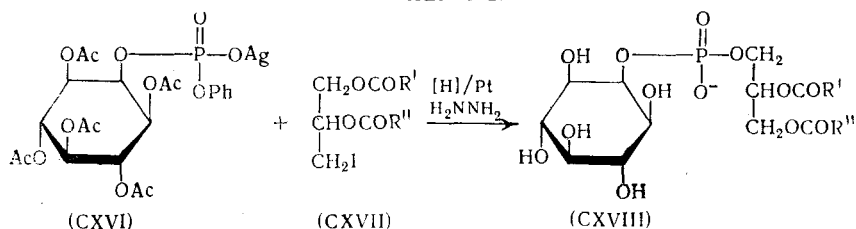
Соединение (CX) фосфорилировали дифенилхлорфосфатом для создания фосфомоноэфирной связи в 4(6)-положении и удалили действием гидразингидрата бензойную группу (CX→CXI→CXII). Синтез фосфодиэфирной структуры в 1(3)-положении присоединением фосфатидильной группы осуществили методом смешанных ангидридов фосфорной кислоты¹². Действием на производное (CXII) смешанного ангидрида О-бензилфосфористой и О,О-дифенилфосфорной кислот был получен фосфит (CXIII). Последний перевели в хлорангидрид (CXIV) N-хлорсукцинимидом, а затем, построив новый смешанный ангидрид при реакции CXIV с дифенилфосфорной кислотой, конденсировали его с 1,2-диглицеридом (CIV, R^I = R^{II} = C₁₇H₃₅) с получением защищенного ДФИ (CXV), удаление защитных групп которого обычным путем привело к ДФИ (CVII)⁶⁰.

Использование для фосфорилирования серебряных солей замещенных фосфорных кислот при синтезе фосфодиэфиров заключается в их

взаимодействии с галоидными производными соответствующих гидро-кислосодержащих соединений.

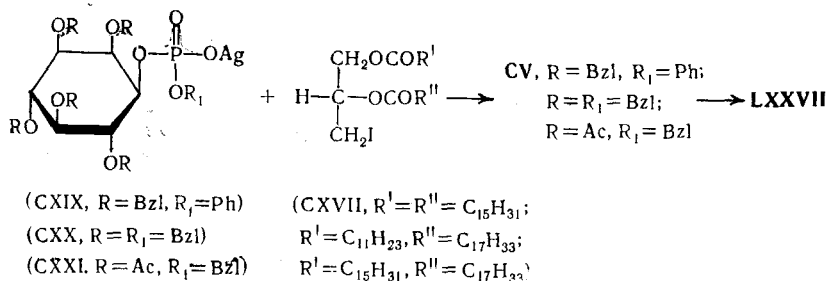
Впервые этот метод был применен для получения МФИ неприродного строения (CXVIII)¹⁴⁸. Синтез основан на реакции серебряной соли 2-фосфата *sn*-МИ (CXVI)* с иодгидридом 1,2-ди-*O*-стеароилглицерина (CXVII) с последующим удалением защитных групп (схема 21).

СХЕМА 21



Этот же метод нашел использование при получении МФИ природной структуры^{64, 65, 149} (схема 22).

СХЕМА 22



Синтез заключается во взаимодействии серебряных солей (CXIX—CXXXI) с иодгидридами 1,2-диглицеридов (CXVII).

Серебряную соль (CXIX) приготовили фосфорилированием пентабензильового эфира МИ (XLI) фенилдихлорфосфатом, гидролизом полученного продукта, переводением его в калиевую, а затем серебряную соль (CXIX)⁵². Серебряную соль (CXX) синтезировали следующим образом: соединение (XLI) обработали ди-(2,2,2-трихлорэтил)-хлорфосфатом, после удаления защитной группы получили дибензиловый эфир реакцией с фенилдиазометаном, анионное монодебензилирование которого привело к натриевой соли, последнюю превратили в серебряную соль (CXX)¹⁴⁹. Аналогичным образом синтезировали серебряную соль (CXXI) с тем отличием, что фосфорилирование пентаацетата МИ (XLIII) проводили дифенилхлорфосфатом с последующим удалением фенильных групп при гидрогенолизе⁶⁵. Кроме того, для приготовления серебряной соли (CXXI) использовали взаимодействие соединения (XLIII) с хлорокисью фосфора, а затем бензиловым спиртом, полученный фосфотриэфир после анионного монодебензилирования превратили в соль (CXXI)⁶⁴. На основе серебряной соли (CXXI) получили МФИ (LXXVII) с остатками ненасыщенных кислот^{64, 65}.

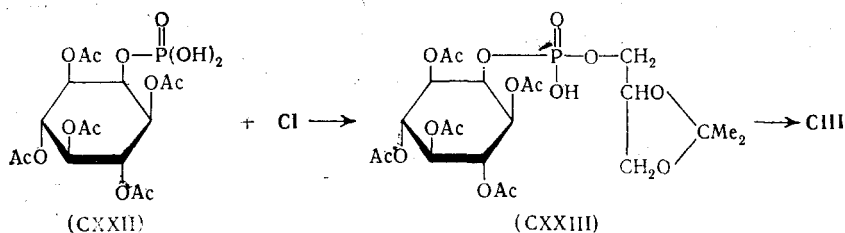
* Серебряную соль (CXVI) получили фосфорилированием пентаацетата (C) дихлорфенилфосфатом, продукт фосфорилирования гидролизали и выделили в виде калиевой соли, которую перевели в серебряную (CXVI).

Метод получения ФИ с использованием обменной реакции галогидринов глицерина и серебряных солей фосфорных кислот отличается направленностью и высокими выходами фосфорилирования. Однако другой его чертой являются многостадийность и экспериментальные трудности при получении исходных веществ, что часто не позволяет ему конкурировать с другими методами получения ФИ¹².

Для синтеза фосфодиэфирных структур применяют также реакции фосфомоноэфиров с гидроксилсодержащими соединениями в присутствии конденсирующих агентов. Механизм действия последних заключается в предварительной активации фосфомоноэфирной группы¹². Некоторые из указанных агентов начали находить применение для получения фосфодиэфирных структур в ряду МИ.

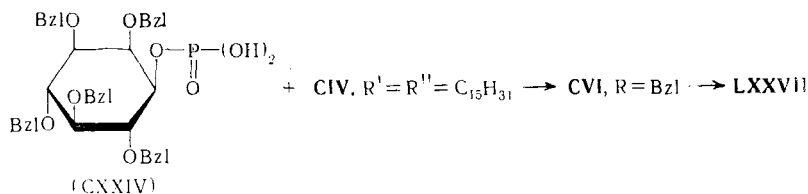
Так, Эллис и Хауторн синтезировали 2-О-(глицерил-1-О-фосфорил)-*sn*-МИ (СIII) конденсацией фосфата (СХХII)* с 1,2-О-изопропилиден-глицерином (CI) в присутствии ДЦК (схема 23)¹⁵⁰.

СХЕМА 23



2,4,6-Триизопропилбензолсульфонилхлорид нашел применение при синтезе МФИ (LXXVII) на основе фосфата (СХХIV) и 1,2-диглицерида (CIV, $R' = R'' = C_{15}H_{31}$, схема 24)¹⁴⁹. Превращение фосфомоноэфиров в фосфодиэфиры при взаимодействии с гидроксилсодержащими соединениями в присутствии конденсирующих агентов требует избытка гидроксилсодержащих веществ. Использование стехиометрических количеств последних приводит к образованию пиродифосфатных соединений, а следовательно, к снижению выхода фосфодиэфиров¹⁵⁰⁻¹⁵⁹.

СХЕМА 24

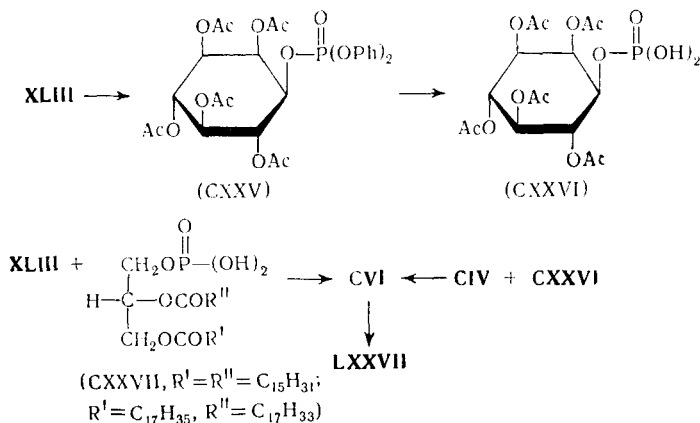


2,4,6-Триметилбензолсульфонилхлорид был использован в нашей лаборатории для получения МФИ и ДФИ в виде оптически активных производных природного строения или диастереомерных смесей (схема 25)¹⁶⁰.

При синтезе МФИ (LXXVII) использовалось взаимодействие фосфатидных кислот (СХХVII) с пентаацетатом МИ (XLIII) или 1-фосфата пентаацетата МИ (СХХVI) с 1,2-диглицеридами (CIV). Для получения

* Соединение (СХХII) приготовили фосфорилированием пентаацетата МИ (С) дифенилхлорфосфатом с последующим удалением фенильных групп.

СХЕМА 25



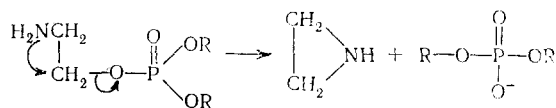
ДФИ (CVII, $\text{R}'=\text{R}''=\text{C}_{15}\text{H}_{31}$) подобную реакцию проводили с фосфатидной кислотой (CXXVII) и производным дикетала (CXII).

Данный метод наиболее перспективен для создания фосфодиэфирных структур в ряду МИ. Достоинством его является образование фосфодиэфиров с высокими выходами (практически без примесей побочных продуктов) с использованием доступных исходных веществ.

Синтез фосфотриэфиров МИ. Различные типы фосфотриэфиров уже были рассмотрены в процессе получения фосфомоно- и диэфирных структур как промежуточные соединения. Но основной интерес к таким веществам связан с гипотезами о существовании триэфирных глицеринфосфатидов.

Имеются предположения, что диэфирные ДФИ и ТФИ являются фрагментами присутствующих в мозге животных сложных липидных комплексов, для которых возможно строение триэфиров фосфорной кислоты^{161–165}. Впервые это предположение высказал Коллинз¹⁶³; Галанос и Капоулас¹⁶⁴ разработали методику выделения липидных комплексов из природных источников и предложили для них ряд гипотетических структур. По мнению Галаноса и Капоулоса¹⁶⁴, МИ играет важную роль в стабилизации таких комплексов.

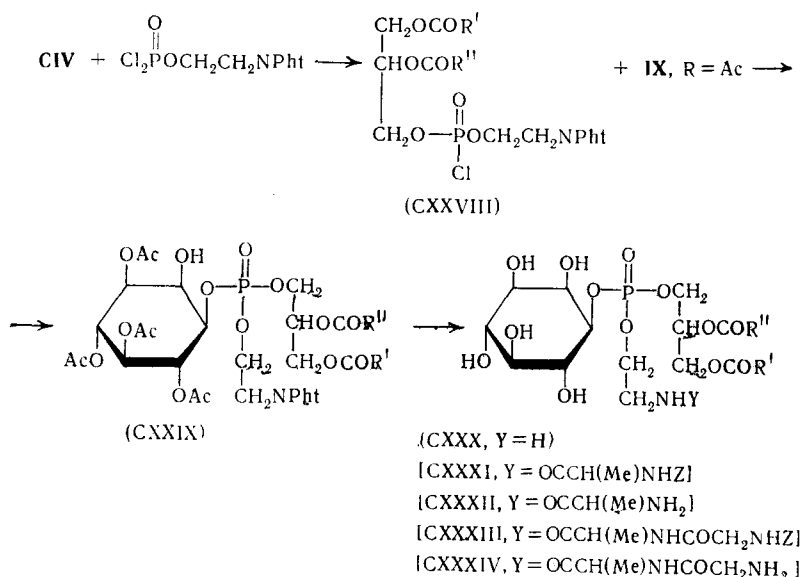
В то же время другие исследователи¹¹⁸ оспаривают существование в составе липидов триэфиров фосфорной кислоты, объясняя это их неустойчивостью. Причины лабильности фосфотриэфиров МИ, имеющих vicinaльную гидроксильную группу, были обсуждены выше. Фосфотриэфиры с соседней аминогруппой, исходя из теоретических соображений, также должны подвергаться гидролизу с образованием фосфодиэфирных соединений согласно механизму¹¹⁸:



Таким образом, сведения о липидных комплексах как о фосфотриэфирных структурах находятся в противоречии с теоретическими представлениями об устойчивости таких соединений, изученных на простых моделях. Этот вопрос требует дальнейшего исследования и одним из путей такого исследования может быть синтез фосфотриэфирных липидов.

Известны синтетические работы по получению фосфотриэфирных глицеринфосфатидов, содержащих в своем составе МИ (схема 26)^{58, 166-168}. Производное (СХХVIII) получили реакцией 2-фталимидоэтилдихлорфосфата с 1,2-диглицеридом (CIV, R'=R''=C₁₇H₃₅) и далее без выделения конденсировали с тетраацетатом (IX, R=Ac); реакция протекает преимущественно по экваториальной гидроксильной группе МИ^{58, 166}. Ацетильные и фталоильная группировки образовавшегося соединения (СХХIX) удалили гидролизом. На основе полученного фосфотриэфира (СХХХ) синтезированы фосфатидопептиды (СХХХII, СХХХIV)^{58, 167, 168} — структурные элементы гипотетического липидного комплекса мозга быка¹⁶⁴ — путем конденсации аминогруппы фосфотриэфира (СХХХ) с азидами N-кбз-аланина и N-кбз-глицилаланина и последующего удаления защитных групп.

СХЕМА 26



Фосфотриэфирные липиды (СХХХ, СХХХII, СХХХIV) лабильнее соответствующих фосфодиэфирных глицеринфосфатидов^{58, 166-169}, но их синтетическое получение говорит о возможности существования такого типа структур как в свободном виде, так и в составе природных липидов.

Возможно, комплексирование с другими природными соединениями может ограничить процессы деградации фосфотриэфиров, изученные на простых моделях. Окончательные выводы могут быть сделаны после детального исследования этого вопроса.

ЛИТЕРАТУРА

1. S. Angyal, L. Anderson, Adv. Carbohydrate Chem., 14, 135 (1959).
2. Б. А. Кляццкий, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, ЖОрХ, 5, 192 (1969).
3. В. А. Кляшчitskii, V. I. Shvets, N. A. Preobrazhenskii, Chem. Phys. Lipids, 3, 393 (1969).
4. В. И. Швец, Р. П. Евстигнеева, ЖОрХ, 7, 1550 (1972).
5. J. Hawthorne, P. Kemp, Adv. Lipid Res., 2, 127 (1964).
6. J. Hawthorne, Vitamins and Hormones, 22, 57 (1964).
7. Cyclitols and Phosphoinositides, vol. 1, 2, London, 1964—1966.
8. Б. А. Кляццкий, С. Д. Соколов, В. И. Швец, Усп. химии, 38, 740 (1969).

9. Cyclitols and Phosphoinositides. Chemistry, metabolism and function, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **165**, 509—819 (1969).
10. В. Я. Дворкин, Д. А. Четвериков, Усп. соврем. биол., **70**, 397 (1970).
11. Б. А. Кляцицкий, В. И. Швеи, Р. П. Евстигнеева, Хим.-фарм. ж., **5**, 7 (1971).
12. В. И. Швеи, Усп. химии, **40**, 625 (1971).
13. Б. А. Кляцицкий, В. И. Швеи, Там же, **41**, 1315 (1972).
14. L. Anderson, The Carbohydrate Chemistry and Biochemistry, **1A**, 520 (1972).
15. I. Grosheintz, H. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1476 (1948).
16. I. Grosheintz, H. Fischer, Там же, **70**, 1479 (1948).
17. V. Brocca, A. Dansi, *Ann. chim. applicata*, **44**, 120 (1954).
18. T. Posternak, W. Schopfer, R. Huguenin, *Helv. chim. acta*, **40**, 1875 (1957).
19. D. Kiely, H. Fletcher, *J. Org. Chem.*, **39**, 1386 (1969).
20. Б. Д. Гусев, Т. К. Митрофанова, О. Н. Толкачев, Р. П. Евстигнеева, ХПС, **1972**, 8.
21. J. Kovar, H. Baer, *Canad. J. Chem.*, **51**, 1801 (1973).
22. C. Kowarski, S. Sarel, *J. Org. Chem.*, **38**, 117 (1973).
23. N. Kurihara, H. Shibata, H. Saeki, M. Nakajima, *Ann.*, **701**, 225 (1967).
24. T. Suami, S. Ogawa, S. Yanagida, K. Nojima, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **45**, 2593 (1972).
25. Э. Имел, Н. Аллинжер, С. Энжиал, Конформационный анализ, «Мир», М., 1969, стр. 419.
26. S. Barker, E. Bourne, R. Stephens, D. Whiffen, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 4211.
27. R. Lemieux, B. Kulling, H. Bernstein, W. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1005 (1957).
28. S. Browstein, Там же, **81**, 1606 (1959).
29. T. Suami, S. Ogawa, S. Oki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **44**, 2824 (1971).
30. T. Suami, S. Ogawa, T. Tanaka, T. Otake, Там же, **44**, 835 (1971).
31. T. Suami, S. Ogawa, S. Oki, Там же, **44**, 2820 (1971).
32. T. Suami, S. Ogawa, S. Oki, K. Ohashi, Там же, **45**, 2597 (1972).
33. T. Suami, S. Ogawa, K. Ohashi, S. Oki, Там же, **45**, 3660 (1972).
34. J. McConnel, S. Angyal, J. Stevens, *J. Chem. Soc., Perkin II*, **1972**, 2039.
35. J. Rabinowitz, J. Kraut, *Acta cryst.*, **17**, 159 (1964).
36. O. Hassel, B. Ottar, *Acta chem. Scand.*, **1**, 929 (1947).
37. O. Hassel, *Research*, **3**, 504 (1950).
38. O. Hassel, *Quart. Rev.*, **7**, 221 (1953).
39. S. Angyal, D. McHugh, *Chem. a. Ind.*, **1956**, 1147.
40. S. Angyal, P. Gorin, M. Pitman, *Proc. Chem. Soc.*, **1962**, 337.
41. H. Paulsen, H. Höhne, *Chem. Ber.*, **105**, 3445 (1972).
42. S. Angyal, J. Mills, *Rev. pure appl. Chem.*, **2**, 188 (1952).
43. S. Angyal, C. Macdonald, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 686.
44. L. Kuhn, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 2492 (1952).
45. L. Kuhn, Там же, **76**, 4323 (1954).
46. L. Kuhn, *Spectrochim. acta*, **17**, 650 (1961).
47. S. Angyal, R. Hoskinson, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 2991.
48. S. Angyal, M. Tate, S. Gero, Там же, **1961**, 4116.
49. S. Angyal, P. Gilham, C. Macdonald, Там же, **1957**, 1417.
50. T. Posternak, *Helv. chim. acta*, **35**, 50 (1952).
51. S. Angyal, R. Haskinson, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 2985.
52. R. Gigg, C. Warren, Там же, **1969C**, 2367.
53. G. Domgshat, *Naturwiss.*, **30**, 146 (1942).
54. F. Charalampous, *J. Biol. Chem.*, **225**, 585 (1957).
55. M. Pitman, S. Angyal, L. Anderson, *Adv. Carbohydrate Chem.*, **14**, 155 (1959).
56. V. Micovic, A. Stojiljkovic, *Tetrahedron*, **4**, 186 (1958).
57. S. Angyal, G. Irwing, D. Rutherford, M. Tate, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 6662.
58. А. В. Лукьянов, А. И. Лютик, В. И. Швеи, Н. А. Преображенский, ДАН, **165**, 121 (1965).
59. А. В. Лукьянов, А. И. Лютик, В. И. Швеи, Н. А. Преображенский, ХПС, **1966**, 230.
60. С. П. Козлова, Н. Б. Тарусова, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **39**, 2463 (1969).
61. B. A. Klyashchitskii, E. G. Zheltakova, V. I. Shvets, R. P. Evstigneeva, N. A. Preobrazhenskii, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 578.
62. Б. А. Кляцицкий, Э. Г. Желвакова, В. В. Пименова, В. И. Швеи, Р. П. Евстигнеева, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **41**, 1386 (1971).
63. А. И. Лютик, В. Н. Крылова, С. П. Козлова, Б. А. Кляцицкий, В. И. Швеи, Р. П. Евстигнеева, Е. С. Жданович, Там же, **41**, 2747 (1971).
64. Ю. Г. Молотковский, Л. Д. Бергельсон, ДАН, **198**, 461 (1971).
65. Jul. G. Molotkovsky, L. D. Bergelson, *Chem. Phys. Lipids*, **11**, 135 (1973).
66. S. Angyal, M. Tate, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 6949; S. Angyal, T. Stewart, *Austral. J. Chem.*, **20**, 2117 (1967).
67. S. Angyal, T. Stewart, *Proc. Chem. Soc.*, **1964**, 331.

68. S. Angyal, A. Russell, Austral. J. Chem., 22, 391 (1969).
69. Б. А. Кляцицкий, Е. Б. Нестерчук, В. И. Швеи, ЖОХ, 42, 2586 (1972).
70. Н. Б. Тарусова, В. С. Грошева, С. П. Козлова, Р. Б. Теплинская, Н. А. Преображенский, ЖОрХ, 4, 967 (1968).
71. С. П. Козлова, И. С. Пекарская, Б. А. Кляцицкий, В. И. Швеи, Р. П. Евстигнеева, ЖОХ, 42, 702 (1972).
72. Б. А. Кляцицкий, А. К. Старостина, В. И. Швеи, Р. П. Евстигнеева, ДАН СССР, 195, 102 (1970).
73. Б. А. Кляцицкий, А. К. Старостина, Л. Ф. Линберг, В. И. Швеи, Р. П. Евстигнеева, ЖОрХ, 7, 492 (1971).
74. Э. Г. Желвакова, В. И. Швеи, Н. А. Преображенский, Там же, 6, 62 (1970).
75. S. Angyal, P. Gilham, G. Melrose, J. Chem. Soc., 1965, 5252.
76. Т. П. Зубкова, З. Я. Храпова, И. К. Сарычева, Н. А. Преображенский, ЖОрХ, 4, 2226 (1968).
77. S. Angyal, S. Gero, J. Chem. Soc., 1965, 5255.
78. Б. А. Кляцицкий, Г. Д. Страхова, В. И. Швеи, С. Д. Соколов, Н. А. Преображенский, ЖОХ, 40, 236 (1970).
79. Б. А. Кляцицкий, А. Е. Степанов, В. И. Швеи, Р. П. Евстигнеева, Н. А. Преображенский, ЖОрХ, 7, 487 (1971).
80. N. K. Kochetkov, A. Ya. Khorlin, A. F. Bochkov, Tetrahedron, 23, 693 (1967).
81. А. Е. Степанов, О. О. Тугорская, Б. А. Кляцицкий, В. И. Швеи, Р. П. Евстигнеева, ЖОХ, 42, 709 (1972).
82. J. Davies, T. Malkin, Nature, 184, 789 (1959).
83. S. Angyal, G. Melrose, J. Chem. Soc., 1965, 6494.
84. S. Angyal, G. Melrose, Там же, 1965, 6501.
85. L. Anderson, A. Landel, J. Am. Chem. Soc., 76, 6130 (1954).
86. S. Angyal, M. Randall, J. Chem. Soc., (C), 1967, 919.
87. R. Shah, F. Owens, J. Label, Compounds, 6, 333 (1970).
88. M. Neeman, M. Caserio, J. Roberts, W. Johnson, Tetrahedron, 6, 36 (1959).
89. S. Allen, T. Bonner, E. Bourne, N. Saville, Chem. a. Ind., 1958, 630.
90. D. Mercier, J. Barnett, S. Gero, Tetrahedron, 25, 5681 (1969).
91. Э. Г. Желвакова, О. Г. Ульянова, В. И. Швеи, Н. А. Преображенский, ХПС, 1970, 163.
92. E. Fischer, Ber., 53, 1621 (1920).
93. H. Ohle, Там же, 57, 403 (1924).
94. J. Sugihara, Adv. Carbohydrate Chem., 8, 2 (1953).
95. W. Bonner, J. Org. Chem., 24, 1388 (1959).
96. R. Kuhn, H. Trischman, J. Löw, Angew. Chem., 67, 32 (1955).
97. T. Suami, T. Lictenthaler, S. Ogawa, Bull. Chem. Soc. Japan, 39, 170 (1966).
98. J. McOmie, Adv. Org. Chem., Methods and Results, 3, 218 (1963).
99. H. Khorana, A. Turner, J. Vizsolyi, J. Am. Chem. Soc., 83, 686 (1961).
100. M. Smith, D. Rammier, J. Goldberg, H. Khorana, Там же, 84, 420 (1962).
101. A. Belder, P. Garegg, B. Lindberg, Acta chem. Scand., 16, 623 (1962).
102. B. Bakev, H. Sachder, J. Org. Chem., 28, 2132 (1963).
103. H. Burton, P. Praill, J. Chem. Soc., 1951, 522.
104. G. Zemplén, Z. Crüros, S. Angyal, Ber., 70, 1848 (1937).
105. M. Tate, C. Bishop, Canad. J. Chem., 41, 1801 (1963).
106. C. McCloskey, Adv. Carbohydrate Chem., 12, 137 (1957).
107. J. Gigg, R. Gigg, J. Chem. Soc., (C) 1966, 82.
108. R. Gigg, C. Warren, Там же, (C) 1968, 1903.
109. R. Gigg, C. Warren, Там же, 1965, 2205.
110. R. Gigg, C. Warren, Tetrahedron Letters, 1967, 1683.
111. P. Gent, R. Gigg, J. Chem. Soc. (C), 1970, 2253.
112. Б. А. Кляцицкий, В. В. Пименова, А. И. Башкатова, Э. Г. Желвакова, С. Д. Соколов, В. И. Швеи, Р. П. Евстигнеева, Н. А. Преображенский, ЖОХ, 40, 2482 (1970).
113. Б. А. Кляцицкий, Г. Д. Страхова, В. И. Швеи, С. Д. Соколов, Н. А. Преображенский, ДАН, 185, 106 (1969).
114. V. I. Shvets, B. A. Klyashchitskii, A. E. Stepanov, R. P. Evstigneeva, Tetrahedron, 29, 331 (1973).
115. H. Hendrickson, Ann. N. Y. Acad. Sci., 165, 668 (1969).
116. M. Kai, J. Hawthorne, Там же, 165, 761 (1969).
117. R. Dawson, Там же, 165, 782 (1969).
118. D. Brown, Там же, 165, 687 (1969).
119. D. Brown, G. Hall, R. Letters, J. Chem. Soc., 1959, 3547.
120. Y. Lee, C. Ballou, J. Biol. Chem., 239, 1316 (1964).
121. D. Brown, G. Hall, H. Higson, J. Chem. Soc., 1958, 1360.
122. F. Pizer, C. Ballou, J. Am. Chem. Soc., 81, 915 (1959).
123. D. Brown, J. Stewart, Biochim. biophys. acta, 125, 413 (1966).

124. S. Angyal, *Quart. Rev.*, **11**, 212 (1957).
125. E. Baer, M. Kates, *J. Biol. Chem.*, **175**, 79 (1948).
126. E. Baer, M. Kates, Там же, **185**, 615 (1950).
127. J. Hawthorne, E. Chargaff, Там же, **206**, 27 (1954).
128. T. Posternak, *Helv. chim. acta*, **41**, 1891 (1958).
129. D. Brown, A. Todd, *Nature*, **177**, 1124 (1956).
130. S. Angyal, M. Tate, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 4122.
131. G. Kildour, C. Ballou, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3956 (1958).
132. J. Baddiley, J. Buchanan, R. Letters, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 1000.
133. T. Posternak, *Helv. chim. acta*, **42**, 390 (1959).
134. D. Brown, H. Higson, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2034.
135. B. Iselin, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3822 (1949).
136. C. Ballou, L. Pizer, Там же, **81**, 4745 (1959).
137. C. Ballou, L. Pizer, Там же, **82**, 3333 (1960).
138. Jul. G. Molotkovsky, L. D. Bergelson, *Tetrahedron Letters*, **1971**, 4791.
139. A. Desjober, *Bull. soc. chim. biol.*, **36**, 1293 (1954).
140. L. Anderson, *J. Biol. Chem.*, **18**, 441 (1914).
141. M. McCornick, H. Carter, *Biochem. Preparation*, **2**, 65 (1952).
142. S. Posternak, T. Posternak, *Helv. chim. acta*, **12**, 1165 (1929).
143. D. Brown, G. Hall, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 357.
144. J. McKibbin, *J. Biol. Chem.*, **220**, 537 (1956).
145. R. Dawson, J. Eichberg, *Biochem. J.*, **96**, 634 (1965).
146. D. Gosgrove, *Rev. Pure Appl. Chem.*, **16**, 209 (1966).
147. J. Davies, T. Malkin, *Nature*, **184**, 789 (1959).
148. J. Davies, T. Malkin, *Chem. a. Ind.*, **1959**, 1155.
149. P. Gent, R. Gigg, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 2575.
150. R. Ellis, J. Hawthorne, *Nature*, **184**, 790 (1959).
151. P. Gilham, H. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6212 (1958).
152. Т. Корана, в кн. Новые направления в химии биологически важных эфиров фосфорной кислоты, «Мир», М., 1964, стр. 146.
153. F. Cramer, G. Weimann, *Chem. a. Ind.*, **1960**, 46.
154. H. Staab, H. Schaller, F. Cramer, *Angew. Chem.*, **71**, 736 (1959).
155. H. Staab, Там же, **68**, 754 (1956).
156. J. Moffat, H. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 649 (1961).
157. R. Lohrmann, H. Khorana, Там же, **88**, 829 (1966).
158. R. Aneja, J. Chadha, A. Davies, *Biochim. biophys. acta*, **218**, 102 (1970).
159. А. П. Каплун, М. А. Кабанова, А. И. Лютик, В. И. Швеи, Р. П. Евстигнеева, *ЖОХ*, **43**, 1839 (1973).
160. В. И. Швеи, Докт. диссерт. МИТХТ, 1973.
161. J. Folch, F. LeBaron, *Canad. J. Biochem. Physiol.*, **34**, 305 (1956).
162. T. Malkin, A. Poole, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 3470.
163. F. Collins, *Nature*, **188**, 297 (1960).
164. D. Galanos, V. Kapoulas, *Biochim. biophys. acta*, **98**, 278, 293, 331 (1965).
165. J. Davenport, *Nature*, **210**, 198 (1966).
166. А. В. Лукьянов, А. И. Лютик, В. И. Швеи, Н. А. Преображенский, *ЖОХ*, **36**, 1029 (1966).
167. А. В. Лукьянов, А. И. Лютик, В. И. Швеи, Н. А. Преображенский, Там же, **36**, 1031 (1966).
168. А. И. Лютик, А. В. Лукьянов, Е. С. Жданович, Н. А. Преображенский, Там же, **38**, 2251 (1968).
169. В. И. Швеи, М. К. Петрова, Р. Б. Теплинская, Н. В. Архангельская, Зияд Кафа'и аль-Аззави, Е. В. Голубкова, Е. Г. Иванова, Н. А. Преображенский, *ЖОрХ*, **5**, 2033 (1969).

Московский институт тонкой
химической технологии им.
М. В. Ломоносова